



TITLE:

Contribution of Endothelial-to-Mesenchymal Transition to the Pathogenesis of Human Cerebral and Orbital Cavernous Malformations(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Takada, Shigeki

CITATION:

Takada, Shigeki. Contribution of Endothelial-to-Mesenchymal Transition to the Pathogenesis of Human Cerebral and Orbital Cavernous Malformations. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21261>

RIGHT:

This is a pre-copyedited, author-produced version of an article accepted for publication in Neurosurgery following peer review. The version of record [Neurosurgery, Volume 81, Issue 1, 1 July 2017, Pages 176–183] is available online at: [URL: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx078>, DOI: 10.1093/neuros/nyx078].

京都大学	博士（医 学）	氏 名	高 田 茂 樹
論文題目	Contribution of Endothelial-to-Mesenchymal Transition to the Pathogenesis of Human Cerebral and Orbital Cavernous Malformations （ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の病因への内皮間葉移行の関与）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>【背景と目的】内皮間葉移行(Endothelial-to-Mesenchymal Transition: EndMT)とは血管内皮細胞が細胞特有の性質を失い、間葉系の、そして幹細胞様の性格を獲得するもので、悪性腫瘍、糖尿病性腎症、心筋繊維化などの発生、進行に関与していることが報告されている。また、Notch シグナル、ephrin/Eph シグナルが EndMT に関与することが報告されている。脳海綿状血管腫は発生頻度が 0.4-0.6%で、無症候性で経過することもあるが、出血やけいれん発作の原因にもなる中枢神経系血管奇形である。病理学的には、一層の血管内皮細胞から成る洞様血管が集簇しており、病変内に脳実質や血管周囲細胞を欠いているのが特徴である。EndMT が脳海綿状血管腫の発生・病変の進行に重要な役割を果たしているということが、脳海綿状血管腫モデルマウスを用いた解析により明らかにされた。しかし、ヒト脳海綿状血管腫や他の部位に発生するヒト海綿状血管腫における EndMT の病因への関与はまだ明らかにされていない。本研究において、ヒト脳海綿状血管腫・眼窩内海綿状血管腫の病因への EndMT の関与について検討した。</p> <p>【方法】摘出手術を行った海綿状血管腫 8 例（脳海綿状血管腫：5 例、眼窩内海綿状血管腫：3 例、平均年齢：36.8 歳、男性 3 例）を対象に免疫組織化学的手法を用いて評価した。抗体は抗 CD31（血管内皮細胞マーカー）、CD44（間葉系幹細胞マーカー）、α-SMA（間葉系細胞マーカー）、Notch1、Notch3、Hesr2/Hey2、ephrin-B2（動脈性内皮細胞マーカー）、EphB4（静脈性内皮細胞マーカー）抗体を使用した。</p> <p>【結果と考察】海綿状血管腫洞様血管内皮で CD31、α-SMA、CD44 がともに発現していた。これは、洞様血管内皮細胞で EndMT が生じていることを示している。EndMT が生じている割合は洞様血管あたり、脳海綿状血管腫で平均約 70%、眼窩内海綿状血管腫で平均約 35%と有意差を認めた。洞様血管内皮で Notch1、Notch3 は発現していたが、Hey2 は発現していなかった。これは、すでに報告されている遺伝子改変マウスや培養細胞での研究と同一の結果であり、ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の発生においても Notch シグナルの異常に関与していることが示唆された。また、洞様血管内皮で ephrin-B2、EphB4 がともに発現していた。ephrin-B2 は未熟な動脈性血管内皮細胞マーカーで、EphB4 は未熟な静脈性血管内皮細胞マーカーであり、ヒト脳血管内皮細胞では発現していないこと、また、先天性静脈奇形や脳動静脈奇形の血管内皮細胞では ephrin-B2、EphB4 がともに発現していることから、洞様血管内皮細胞は未熟な、または奇形様の細胞で動脈性と静脈性両方の性格を有することが示唆された。これらの結果は、脳・眼窩内海綿状血管腫の全例で認められた。</p> <p>【結論】EndMT はヒト脳・眼窩内海綿状血管腫両方の病因に関与しており、また、Notch シグナルの異常も両方の海綿状血管腫の病因に関与していることが示唆された。海綿状血管腫の洞様血管の血管内皮細胞は未熟な、または奇形様の細胞で、動脈性と静脈性両方の性格を有すると考えられた。今後、EndMT はヒト脳・眼窩内海綿状血管腫内の治療の標的として期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
内皮間葉移行(endothelial-to-mesenchymal transition: EndMT)の脳海綿状血管腫の病因への関与がモデルマウスの解析で明らかにされている。しかし、ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫においても EndMT が生じているかどうかは明らかになっていない。本研究の主目的は、ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の病因にも EndMT が関与しているかどうかを免疫組織学的手法で明らかにすることである。
ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫両方の洞様血管内皮に CD44（間葉系幹細胞マーカー）、α-SMA（間葉系細胞マーカー）が発現していることから、ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の病因にも EndMT が関与している可能性を示した。EndMT に関与する Notch シグナル、ephrin-B2/Eph4 シグナルの因子についても調べ、脳・眼窩内海綿状血管腫の発生に Notch シグナル異常が関与していること、そして ephrin-B2（未熟動脈内皮細胞マーカー）と EphB4（未熟静脈内皮細胞マーカー）が共に洞様血管内皮で発現していることから、ヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の洞様血管内皮細胞は未熟な、または奇形様の細胞で動脈性と静脈性両方の性格を有すると考えられた。
以上の研究はヒト脳・眼窩内海綿状血管腫の発生メカニズムの解明、そして脳・眼窩内海綿状血管腫に対する EndMT を標的とした治療の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 4 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。